**2014年10月改訂（第５版）
*2012年10月改訂

貯　　法：凍結を避け、２～８℃に遮光して保存
使用期限：外箱に表示

劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

超速効型インスリンアナログ製剤

アピドラ®注カート
Apidra®

インスリン グルリジン（遺伝子組換え）注射液

日本標準商品分類番号
872492

承認番号	22100AMX00656
薬価収載	2009年６月
販売開始	2009年６月
国際誕生	2004年４月

1014-12507　D0305207

SANOFI

D0305207

【 禁忌（次の患者には投与しないこと） 】
1. 低血糖症状を呈している患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【 組成・性状 】

販　売　名	アピドラ注カート	
成　　分		１カートリッジ（３mL）中の分量
有効成分	インスリン グルリジン（遺伝子組換え）	300単位
添加物	*m*-クレゾール トロメタモール 塩化ナトリウム ポリソルベート20 pH調節剤	9.45mg 18mg 15mg 0.03mg 適量
性状・剤形	無色澄明の液（注射剤）	
pH	7.0～7.8	
浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）	

【 効能又は効果 】

インスリン療法が適応となる糖尿病

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉
糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。

【 用法及び用量 】

通常、成人では１回２～20単位を毎食直前にインスリンペン型注入器を用いて皮下注射するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤と併用することがある。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて適宜増減するが、中間型又は持効型溶解インスリン製剤の投与量を含めた維持量としては通常１日４～100単位である。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
(1)本剤の血糖降下作用は速効型インスリンと同等であるが、作用発現は速効型インスリン製剤より速い。本剤は食直前（15分以内）に投与すること［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項3. 参照］。
(2)経口血糖降下剤から本剤に変更する場合及び経口血糖降下剤と併用する場合：
1)投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項及び**【臨床成績】**の項2. 参照］を考慮の上投与すること。
2)経口血糖降下剤と併用する場合は、経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要になることがある。

【 使用上の注意 】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)インスリン需要の変動が激しい患者
1)手術、外傷、感染症等の患者
2)妊婦［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］
(2)次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態
1)重篤な肝又は腎機能障害
2)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
3)下痢、嘔吐等の胃腸障害
4)飢餓状態、不規則な食事摂取
5)激しい筋肉運動
6)過度のアルコール摂取者
7)高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］
8)血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「**3. 相互作用**」の項参照］
(3)低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等）
(4)自律神経障害のある患者［低血糖の自覚症状が明確でないことがある］

2. 重要な基本的注意

**(1)インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、投与部位、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず専用のインスリンペン型注入器の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。
(2)２型糖尿病においては急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。
(3)低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、

食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。[「**4. 副作用**」の項参照]

(4)インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

(5)急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。

(6)他のインスリン製剤から本剤への変更により、インスリン用量の変更が必要になる可能性がある。用量の調整には、初回の投与から数週間あるいは数ヵ月間必要になることがある。

(7)本剤は無色澄明な液剤であるため、持効型溶解インスリンアナログ製剤等と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** 糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア系薬剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「**4. 副作用**」の項参照]	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩　等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サルファ剤	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。[「**4. 副作用**」の項参照]	膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤 ベザフィブラート		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ループ利尿剤 フロセミド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「**2. 重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。
副腎皮質ステロイド プレドニゾロン トリアムシノロン		糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
ACTH テトラコサクチド酢酸塩		副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。
アドレナリン		糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。
グルカゴン		糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。
甲状腺ホルモン レボチロキシンナトリウム水和物 乾燥甲状腺		
成長ホルモン ソマトロピン		抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。
卵胞ホルモン エチニルエストラジオール 結合型エストロゲン		末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。
経口避妊薬		
ニコチン酸		末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。
濃グリセリン		代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イソニアジド	血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。[「2. **重要な基本的注意**」の項参照] 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。
ダナゾール		インスリン抵抗性を増強するおそれがある。
フェニトイン		インスリン分泌抑制作用を有する。
ブセレリン酢酸塩		機序不明 耐糖能を悪化させることがある。
フェノチアジン誘導体		機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。
蛋白同化ステロイド メスタノロン	血糖降下作用の増強による低血糖症状[「4. **副作用**」の項参照]、又は減弱による高血糖症状[「2. **重要な基本的注意**」の項参照]があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	機序不明
****** ソマトスタチンアナログ製剤 オクトレオチド酢酸塩　等		インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。
ペンタミジンイセチオン酸塩		膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。
β-遮断剤 プロプラノロール塩酸塩 アテノロール ピンドロール セリプロロール塩酸塩　等		アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。
炭酸リチウム		機序不明 インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。
クロニジン		機序不明 血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

4. 副作用

国内における臨床試験での安全性評価対象症例264例中20例（7.6%）に34件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、重篤な低血糖９例(3.4%)、糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪６例(2.3%)であった。

(1)重大な副作用

1)低血糖…低血糖（脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。

なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。

また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。

経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。

低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがあるので、経過観察を継続して行うことが必要である。

****2)ショック、アナフィラキシー(頻度不明[注])…**ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

(2)その他の副作用

	頻度不明[注]	0.1～５％未満
眼		糖尿病性網膜症の顕在化又は増悪
注射部位	発赤、腫脹、そう痒感、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）	

注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。

7. 小児等への投与

成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。[国内では使用経験がない。小児の臨床試験成績は**【臨床成績】**の項4. 参照]

8. 過量投与

(1)徴候・症状

低血糖が起こることがある。[「2. **重要な基本的注意**」の項(3)及び「4. **副作用**」の項参照]

(2)処置

以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。[「4. **副作用**」の項参照]

1)ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。
2)ブドウ糖を静脈内投与する。
3)グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

9. 適用上の注意

**(1)投与時
1)本剤は専用のインスリンペン型注入器を用いて使用すること。また、JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。
2)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。
3)本剤のカートリッジ中にインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤を混合しないこと。
4)本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。
5)本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
6)1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

(2)投与部位
皮下注射は、腹部、上腕部、大腿部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より2～3cm離して注射すること。

(3)投与経路
静脈内に投与しないこと。ただし､皮下注射したとき､まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。

(4)保存時
1)専用のインスリンペン型注入器に装着する前は、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
2)本剤をインスリンペン型注入器に装着したまま冷蔵庫に保存しないこと。

(5)その他
使用開始後4週間は安定である。[使用時の安定性試験（25℃）に基づく。]

10. その他の注意

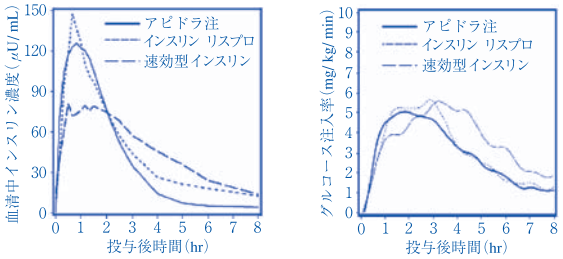
(1)インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある[1]。
(2)ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。

【 薬物動態 】

1. 単回皮下投与後の血清中濃度および血糖降下作用

(1)成人1型糖尿病患者[2]

日本人の成人1型糖尿病患者男女15例に、本剤、インスリン リスプロ又は速効型インスリン0.2単位/kgを腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び血糖降下作用（正常血糖クランプ法によるグルコース注入率）の経時的推移について検討した。本剤及びインスリン リスプロは、速効型インスリンに比べて吸収（$T_{20\%\text{-}AUC}$：20%血清中インスリン濃度時間曲線下面積到達時間）及び作用発現（$T_{20\%\text{-}AUC}$：20%グルコース利用量到達時間）が速く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）及び投与後2時間の区間グルコース利用量（$AUC_{(0\text{-}2h)}$）が大きいこと、並びに、作用持続時間（GIRが2mg/min/kg以上の値を維持した時間）が短いことが示された。



日本人成人1型糖尿病患者にアビドラ注、インスリン リスプロ又は速効型インスリンを単回皮下投与したときの血清中インスリン濃度（左図；平均値）及び血糖降下作用（右図；平均値）の経時的推移

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$ (μU·min/mL)※1	$T_{20\%\text{-}AUC}$ (min)※2※4	T_{max} (min)※3※5
アビドラ注	131.7(19.5%)	17354.2(8.7%)	41.5(±7.3)	50
インスリン リスプロ	159.5(27.1%)	21325.7(20.5%)	49.6(±11.6)	40
速効型インスリン	110.0(33.9%)	21402.5(19.2%)	71.1(±13.8)	40

グルコース注入率	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg/kg)※2	$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$ (mg/kg)※2	$T_{20\%\text{-}AUC}$ (min)※2※4	T_{max} (min)※3	Duration of action (min)※3
アビドラ注	428.7(±153.2)	1399.5(±357.6)	93.0(±16.8)	110	304
インスリン リスプロ	417.3(±201.0)	1470.8(±390.9)	101.0(±17.5)	177	286
速効型インスリン	344.8(±155.9)	1717.4(±487.0)	124.3(±21.0)	198	393

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：$AUC_{(0\text{-}clamp\ end)}$に対して20%相当のAUCに到達するまでの時間（被験者毎に分単位で算出）
※5：投与後10、20、30、40、50、60、70、80、90、120、150、180、240、300、360、480分時点の測定値に基づく

本剤1モルと速効型インスリン1モルの血糖降下作用は同等であり、同一用量単位は等価であることが示されている[3]。

(2)小児1型糖尿病患者（外国人データ）[4]

外国人の小児1型糖尿病患者男女20例（7～11歳の児童10例、12～16歳の青少年10例）に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、標準食の食直前（食事開始前2分以内）に、腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移について検討した。本剤は、速効型インスリンに比べて最高血清中インスリン濃度到達時間（T_{max}）が短く、最高血清中インスリン濃度（C_{max}）が高いこと、本剤投与下の食後血糖値は、速効型インスリン投与下に比べて全般的に低く推移することが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}6h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アビドラ注	57.8(32.2%)	8361.2(28.2%)	54
速効型インスリン	32.7(49.9%)	7051.8(38.7%)	66

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※5	$AUC_{(0\text{-}6h)}$ (mg·h/dL)※2※5	T_{max} (min)※3※4
アビドラ注	298.1±82.6	178.7±102.7	640.9±421.3	120.0
速効型インスリン	351.8±69.8	262.9±88.4	800.9±316.3	120.0

※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：投与後4時間までのデータ、※5：ベースラインによる補正値

(3)腎機能障害を有する非糖尿病被験者（外国人データ）[5]

外国人の腎機能の程度が異なる非糖尿病成人被験者男女24例に、本剤又は速効型インスリン0.15単位/kgを、それぞれ標準食の食直前（食事開始前2分以内）及び食前（食事開始15分前）に腹部に単回皮下投与し、血清中インスリン濃度及び食後血糖値の経時的推移

について検討した。本剤の血清中インスリン濃度推移及び本剤投与下の食後血糖値の経時的推移は、腎機能の程度によらず同様であることが示された。

血清中インスリン濃度	C_{max} (μU/mL)※1	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (μU·min/mL)※1	T_{max} (min)※3
アピドラ注			
腎機能正常A	107.8(29.8%)	13120.1(29.1%)	55.9
中等度腎機能障害B	131.1(29.2%)	18412.2(19.4%)	57.5
重度腎機能障害C	107.8(15.1%)	16911.9(15.6%)	67.8
速効型インスリン			
腎機能正常A	112.1(46.7%)	16081.0(43.9%)	71.8
中等度腎機能障害B	103.1(42.3%)	17514.3(30.0%)	80.3
重度腎機能障害C	116.3(33.7%)	19437.4(28.9%)	76.5

食後血糖値	GLU_{max} (mg/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}2h)}$ (mg·h/dL)※2※4	$AUC_{(0\text{-}5h)}$ (mg·h/dL)※2※4	T_{max} (min)※3
アピドラ注				
腎機能正常A	114.0±14.2	173.5±32.9	320.8±130.3	45.0
中等度腎機能障害B	128.0±20.2	197.1±27.8	424.3±51.7	37.5
重度腎機能障害C	131.3±23.6	194.8±30.4	409.5±105.1	45.0
速効型インスリン				
腎機能正常A	115.0±24.0	180.8±39.5	352.8±115.7	60.0
中等度腎機能障害B	135.0±30.6	205.0±21.3	439.6±82.8	90.0
重度腎機能障害C	139.3±38.2	212.3±49.9	410.8±126.4	82.5

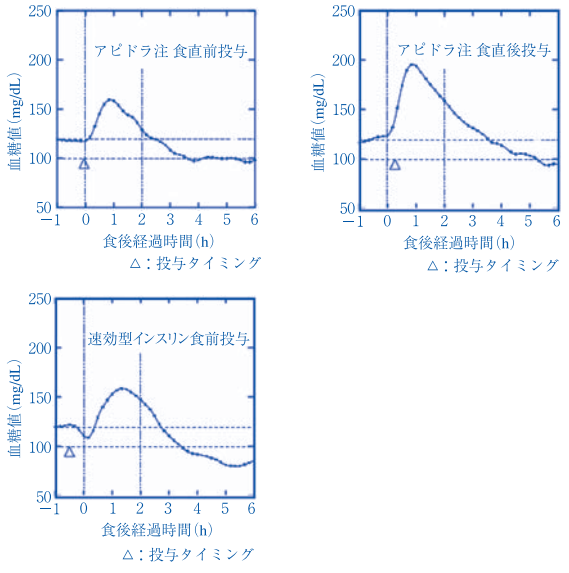
※1：幾何平均（CV%）、※2：算術平均（±SD）、※3：中央値、
※4：血糖値の換算：mg/dL＝mmol/L×18
A：クレアチニンクリアランス＞80mL/min
B：クレアチニンクリアランス30～50mL/min
C：クレアチニンクリアランス＜30mL/min

(4)投与部位による比較（外国人データ）[6]

外国人の健康成人男性16例に、本剤0.1単位/kgを腹部、上腕部又は大腿部に単回皮下投与、並びに本剤0.1単位/kgを静脈内投与した。本剤の皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ腹部73%、上腕部71%及び大腿部68%であり、正常血糖クランプに要した総グルコース利用量は皮下投与部位によらず同様であることが示された。

2. 食事と投与のタイミング（外国人データ）[7]

外国人の成人１型糖尿病患者男女21例に、本剤0.15単位/kgを標準食の食直前（食事開始前２分以内）又は食直後（食事開始15分後）に、速効型インスリン0.15単位/kgを食前（食事開始30分前）に、それぞれ腹部に単回皮下投与したところ、食後血糖値がピークに到達するまでの時間は、本剤の食直前投与で48分、食直後投与で45分、速効型インスリンの食前投与で115分であった。



外国人成人１型糖尿病患者にアピドラ注を食直前（左上図）又は食直後（右上図）に単回皮下投与あるいは速効型インスリンを食前（左下図）に単回皮下投与したときの食後血糖値の経時的推移

【 臨床成績 】

＊1. １型糖尿病試験成績[8]

国内における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、28週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤群（132例）、インスリン リスプロ群（135例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差（信頼区間）※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	7.44±0.932 ［132］	7.54±0.974 ［132］	7.50±0.960 ［134］	7.54±0.978 ［134］	0.06 （−0.09；0.21）
追加インスリン投与量(単位)	29.59±12.980 ［131］	29.92±12.934 ［131］	31.70±13.589 ［135］	31.89±13.538 ［135］	0.00 （−1.10；1.11）
基礎インスリン投与量(単位)	15.69±6.392 ［131］	15.18±6.176 ［131］	16.26±8.011 ［135］	16.50±8.175 ［135］	−0.79 （−1.42；−0.17）

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アピドラ注－インスリン リスプロ）、95%信頼区間

＊2. ２型糖尿病試験成績[9]

日本人及び外国人（韓国人）における２型糖尿病試験（１日３回頻回注射、毎食直前投与、経口血糖降下剤療法比較、16週間：本剤単独又は経口血糖降下剤との併用）は本剤＋経口血糖降下剤併用療法群（130例）、本剤単独療法群（127例）、経口血糖降下剤療法群（130例）を対象に行われた。その結果、経口血糖降下剤療法と比べHbA1c値（JDS値）の変化量において本剤の優越性が検証された（p＜0.0001）。本剤は経口血糖降下剤療法と比べ食後２時間血糖値を有意に低下させた。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められず、抗体産生においては特記すべき変動は認められなかった。

評価項目	アピドラ注 経口血糖降下剤併用		アピドラ注 単独		経口血糖降下剤		調整平均の群間差（信頼区間）※※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
HbA1c（JDS値）（%）	8.99±0.805 ［128］	6.93±0.888* ［128］	9.02±0.938 ［124］	7.76±1.151* ［124］	9.04±0.848 ［128］	8.42±1.268 ［128］	−1.46（−1.69；−1.22） −0.64（−0.88；−0.41）
食後２時間血糖値(mg/dL)	308.8±60.63 ［122］	204.2±66.75* ［122］	324.7±62.60 ［122］	214.2±81.81* ［122］	306.2±68.49 ［127］	285.7±73.49 ［127］	−82.3（−100.1；−64.5） −77.5（−95.4；−59.6）
追加インスリン投与量(単位)	13.32±2.299 ［127］	22.54±12.475 ［127］	14.15±3.036 ［123］	38.03±16.655 ［123］	−	−	−

［ ］の数字は、解析対象例数　（平均値±標準偏差）
※開始時からの変化量での経口血糖降下剤療法群との比較：p＜0.0001、共分散分析
※※HbA1cは開始時から終了時における変化量の調整平均、食後２時間血糖値は終了時値の調整平均、95%信頼区間、上段：アピドラ注 経口血糖降下剤 併用－経口血糖降下剤、下段：アピドラ注 単独－経口血糖降下剤

3. 食直後投与による成績（海外臨床試験）[10]

海外における１型糖尿病試験（１日４回頻回注射法、食直前（0～15分前）又は食直後（食事終了直後又は食事開始後20分のいずれか早い時点）、速効型インスリン食前（30～45分前）比較、12週間：インスリン グラルギンとの併用）は本剤食直前群（286例）、本剤食直後群（296例）、速効型インスリン群（278例）を対象に行われた。その結果、本剤食直前投与及び速効型インスリン食前投与と比べGHb値の変化量において本剤食直後投与の非劣性が検証された。また、有害事象及び重篤な低血糖において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注(食直前)		アピドラ注(食直後)		速効型インスリン		調整平均の群間差(信頼区間)※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	7.72±0.923 [268]	7.45±0.930 [268]	7.70±0.905 [276]	7.58±0.992 [276]	7.65±0.921 [257]	7.53±1.025 [257]	0.02(−0.11：0.16) −0.13(−0.26：0.01) 0.15(0.02：0.29)
追加インスリン投与量(単位)	29.21±16.041 [281]	28.40±16.927 [281]	28.31±15.548 [283]	28.06±15.909 [283]	27.34±16.742 [269]	29.27±18.749 [269]	−2.22(−3.87：−0.58) −2.63(−4.26：−0.99) 0.41(−1.21：2.03)
基礎インスリン投与量(単位)	28.60±13.552 [280]	29.45±14.967 [280]	28.59±13.073 [285]	28.77±14.370 [285]	27.99±13.880 [270]	28.49±14.452 [270]	−0.43(−1.50：0.64) 0.30(−0.78：1.37) −0.73(−1.78：0.33)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差、98.33%信頼区間、上段：アピドラ注（食直後）−速効型インスリン、中段：アピドラ注（食直前）−速効型インスリン、下段：アピドラ注（食直後）−アピドラ注（食直前）

4. 小児における臨床試験成績（海外臨床試験）[11)]

海外における小児（4～17歳）の1型糖尿病試験（1日4回頻回注射法、毎食直前投与、インスリン リスプロ比較、26週間：インスリン グラルギン又はNPHインスリンとの併用）は本剤群（277例）、インスリン リスプロ群（295例）を対象に行われた。その結果、インスリン リスプロと比べGHb値の変化量において本剤の非劣性が検証された。有害事象、重篤な低血糖及び抗体産生において群間に注目すべき差は認められなかった。

評価項目	アピドラ注		インスリン リスプロ		調整平均の群間差(信頼区間)※
	投与開始時	投与終了時	投与開始時	投与終了時	
GHb(%)	8.20±1.046 [271]	8.31±1.374 [271]	8.17±1.023 [291]	8.37±1.322 [291]	−0.06 (−0.24：0.12)
追加インスリン投与量(単位)	24.3±14.64 [274]	25.5±14.93 [274]	24.3±14.72 [294]	27.0±16.29 [294]	−1.35 (−2.67：−0.02)
基礎インスリン投与量（単位）	27.2±13.96 [275]	28.4±14.40 [275]	26.6±14.14 [294]	28.9±14.82 [294]	−1.13 (−1.96：−0.29)

[ ]の数字は、解析対象例数　　(平均値±標準偏差)

※：開始時から終了時における変化量の調整平均の群間差（アピドラ注−インスリン リスプロ）、95%信頼区間

【 薬効薬理 】

1. 血糖降下作用

イヌを用いた正常血糖クランプ試験において、本剤を皮下投与したとき、同用量のヒトインスリンの投与よりも速やかに血糖降下作用を発現した[12)]。

2. 作用機序

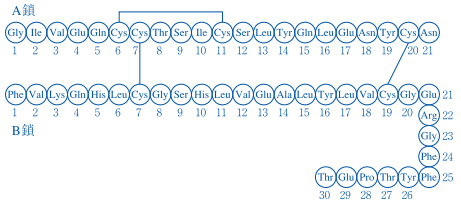
インスリン グルリジンは、ヒトインスリンのB鎖3番目のアスパラギン残基をリジンに、また、B鎖29番目のリジン残基をグルタミン酸に置換したヒトインスリン誘導体である。これらのアミノ酸の置換により、インスリン グルリジンは、単量体としてより安定的に存在し、かつ、単量体から二量体へ、更に二量体から六量体への会合形成も抑制されている。また、インスリン グルリジンは製剤中において単量体として存在する割合が大きいため、皮下投与後、これらの単量体がそのまま速やかに血流に到達し、超速効型のプロファイルを示す。

インスリン及びインスリン グルリジンを含むその誘導体の主要な活性は、グルコース代謝の調節にある。インスリン及びその誘導体は、末梢におけるグルコースの取り込み、特に骨格筋及び脂肪による取り込みを促進し、また肝におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を降下させる。更に、蛋白分解を阻害し、蛋白合成を促進するとともに、脂肪細胞における脂肪分解を阻害する。

【 有効成分に関する理化学的知見 】

一般名：インスリン グルリジン（遺伝子組換え）
Insulin Glulisine（Genetical Recombination）

構造式：



分子式：$C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$

分子量：5822.58

性　状：白色の粉末である。
希酸あるいは希アルカリによく溶ける。水、エタノール及びメタノールにはほとんど溶けない。
吸湿性である。

等電点：pH5.12

【 包　装 】

300単位/3 mL×2本

【 主要文献 】

1）Herings, R.M.C., et al.：Lancet, **345**, 1195, 1995 [API0001]
2）社内資料：日本人成人1型糖尿病患者 単回皮下投与試験 [API−01]
3）Becker, R.H., et al.：Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, **113**(5), 292, 2005 [API0002]
4）Danne, T., et al.：Diabetes Care, **28**(9), 2100, 2005 [API0003]
5）社内資料：腎機能障害を有する非糖尿病被験者 単回皮下投与試験 [API−02]
6）社内資料：健康成人被験者（投与部位の検討） [API−03]
7）Rave, K., et al.：Diabetes Care, **29**(8), 1812, 2006 [API0004]
8）社内資料：1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−04]
9）社内資料：2型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−05]
10）Garg, S.K., et al.：Endocrine Practice, **11**(1), 11, 2005 [API0005]
11）社内資料：小児1型糖尿病患者対象第Ⅲ相試験 [API−06]
12）社内資料：薬理試験 血糖降下作用（イヌ） [API−07]

＊【 文献請求先 】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905　FAX(03)6301-3010

＊製造販売：
サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号